

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rozlytrek 100 mg σκληρά καψάκια

Rozlytrek 200 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Rozlytrek 100 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg entrectinib.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 65 mg λακτόζης.

Rozlytrek 200 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg entrectinib.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 130 mg λακτόζης, και 0,6 mg αζωχρωστικό παράγοντα sunset yellow FCF (E110)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Rozlytrek 100 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο μεγέθους 2 (μήκους 18 mm) με κίτρινο αδιαφανές σώμα και κάλυμμα, που φέρει την ένδειξη ENT 100 με μπλε χρώμα στο σώμα.

Rozlytrek 200 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο μεγέθους 0 (μήκους 21,7 mm) με πορτοκαλί αδιαφανές σώμα και κάλυμμα, που φέρει την ένδειξη ENT 200 με μπλε χρώμα στο σώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rozlytrek ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 12 ετών και άνω, με συμπαγείς όγκους που εκφράζουν μία σύντηξη γονιδίων της τυροσινικής κινάσης του νευροτροφικού υποδοχέα (*NTRK*, *Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*),

- οι οποίοι έχουν νόσο που είναι τοπικά προχωρημένη, μεταστατική ή όπου η χειρουργική εκτομή είναι πιθανό να οδηγήσει σε σοβαρή νοσηρότητα, και
- οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενο αναστολέα του *NTRK*
- οι οποίοι δεν έχουν ικανοποιητικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Το Rozlytrek ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με *ROS1*-θετικό, προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς του *ROS1*.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Rozlytrek θα πρέπει να ξεκινάει από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Επιλογή ασθενών

*Θετικοί για σύντηξη γονιδίων *NTRK* συμπαγείς όγκοι*

Μια επικυρωμένη εργαστηριακή δοκιμασία απαιτείται για την επιλογή των ασθενών με θετικούς στη σύντηξη γονιδίων *NTRK* συμπαγείς όγκους. Η θετικότητα για τη σύντηξη γονιδίων *NTRK* πρέπει να προσδιοριστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με Rozlytrek (βλ. παράγραφο 5.1).

**ROS1*-θετικός μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα*

Μια επικυρωμένη εργαστηριακή δοκιμασία απαιτείται για την επιλογή των ασθενών με *ROS1*-θετικό ΜΜΚΠ. Η θετικότητα για *ROS1*- πρέπει να προσδιοριστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με Rozlytrek (βλ. παράγραφο 5.1).

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες είναι 600 mg entrectinib άπαξ ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συνιστώμενη δόση για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, είναι 300 mg/m² επιφάνειας σώματος (body surface area, BSA) entrectinib άπαξ ημερησίως (βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δοσολογία για παιδιατρικούς ασθενείς

Επιφάνεια σώματος (BSA)	Δόση άπαξ ημερησίως
1,11 m ² έως 1,50 m ²	400 mg
≥ 1,51m ²	600 mg

Διάρκεια θεραπείας

Συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε θεραπεία με Rozlytrek έως την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων

Εάν μια προγραμματισμένη δόση του Rozlytrek παραληφθεί, οι ασθενείς μπορούν να αναπληρώσουν αυτή τη δόση εκτός εάν η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί εντός 12 ωρών. Σε περίπτωση εμέτου αμέσως μετά τη λήψη μιας δόσης του Rozlytrek, οι ασθενείς μπορούν να επαναλάβουν αυτή τη δόση.

Προσαρμογές της δόσης

Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Rozlytrek, σε περίπτωση καθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. Πίνακα 4) ή βάσει της εκτίμησης του συνταγογράφου ιατρού σχετικά με την ασφάλεια ή ανεκτικότητα του ασθενούς.

Ενήλικες

Για τους ενήλικες, η δόση του Rozlytrek μπορεί να μειωθεί μέχρι και 2 φορές, βάσει της ανεκτικότητας (βλ. Πίνακα 2). Η θεραπεία με Rozlytrek θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση που οι ασθενείς δεν μπορούν να ανεχθούν τη δόση των 200 mg άπαξ ημερησίως.

Πίνακας 2: Πρόγραμμα μείωσης δόσης για ενήλικους ασθενείς

Πρόγραμμα μείωσης δόσης	Επίπεδο δόσης
Συνιστώμενη δόση	600 mg άπαξ ημερησίως
Πρώτη μείωση δόσης	400 mg άπαξ ημερησίως
Δεύτερη μείωση δόσης	200 mg άπαξ ημερησίως

Παιδιατρικός πληθυσμός

Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, η δόση του Rozlytrek μπορεί να μειωθεί έως και 2 φορές, με βάση την ανεκτικότητα (βλ. Πίνακα 3).

Για ορισμένους ασθενείς απαιτείται ένα διαλείπον πρόγραμμα δοσολογίας για να επιτευχθεί η συνιστώμενη μειωμένη συνολική εβδομαδιαία παιδιατρική δόση. Η θεραπεία με Rozlytrek θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά, εάν οι ασθενείς δεν μπορούν να ανεχθούν τη χαμηλότερη μειωμένη δόση.

Πίνακας 3: Πρόγραμμα μείωσης δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς

Ενέργεια	BSA 1,11 έως 1,50 m² (άπαξ ημερησίως)	BSA ≥ 1,51m² (άπαξ ημερησίως)
Συνιστώμενη δόση	400 mg	600 mg
Πρώτη μείωση δόσης	300 mg	400 mg
Δεύτερη μείωση δόσης	200 mg, για 5 ημέρες κάθε εβδομάδα *	200 mg
*5 ημέρες κάθε εβδομάδα: Δευτέρα, Τετάρτη, Παρασκευή, Σάββατο και Κυριακή		

Οι συστάσεις για τροποποιήσεις δόσης του Rozlytrek για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς σε περίπτωση συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών παρέχονται στον Πίνακα 4 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πίνακας 4: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του Rozlytrek για ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Βαρύτητα*	Τροποποίηση δόσης
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	Συμπτωματική σε μέτρια δραστηριότητα ή άσκηση, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων όπου ενδείκνυται παρέμβαση (Βαθμός 2 ή 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Rozlytrek μέχρι επανόδου της νόσου σε Βαθμό 1 ή μικρότερο • Συνεχίστε σε μειωμένη δόση
	Βαριά με συμπτώματα σε ηρεμία, ελάχιστη δραστηριότητα ή άσκηση ή σε περιπτώσεις όπου ενδείκνυται παρέμβαση (Βαθμός 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Rozlytrek μέχρι επανόδου σε Βαθμό 1 ή μικρότερο • Συνεχίστε σε μειωμένη δόση ή διακόψτε, όπως ενδείκνυται κλινικά
Γνωστικές Διαταραχές	Μη ανεκτές, αλλά μέτριες μεταβολές που επηρεάζουν τις καθημερινές δραστηριότητες (Μη Ανεκτές Βαθμού 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Rozlytrek μέχρι επανόδου σε Βαθμό 1 ή μικρότερο ή στην αρχική κατάσταση • Συνεχίστε στην ίδια δόση ή σε μειωμένη δόση, όπως ενδείκνυται κλινικά
	Μεγάλης βαρύτητας μεταβολές που περιορίζουν στις δραστηριότητες της καθημερινότητας (Βαθμός 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Rozlytrek μέχρι επανόδου σε Βαθμό 1 ή μικρότερο ή στην αρχική κατάσταση • Συνεχίστε σε μειωμένη δόση
	Ενδείκνυται επείγουσα παρέμβαση για το συμβάν (Βαθμός 4)	<ul style="list-style-type: none"> • Για παρατεταμένα, μεγάλης βαρύτητας, ή μη ανεκτά συμβάντα, διακόψτε το Rozlytrek, όπως ενδείκνυται κλινικά
Υπερουριχαιμία	Συμπτωματική ή Βαθμός 4	<ul style="list-style-type: none"> • Ξεκινήστε αγωγή μείωσης του ουρικού οξέος • Διακόψτε προσωρινά το Rozlytrek μέχρι να βελτιωθούν τα σημεία ή τα συμπτώματα • Συνεχίστε το Rozlytrek στην ίδια ή μειωμένη δόση

Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Βαρύτητα*	Τροποποίηση δόσης
Παράταση του διαστήματος QT	QTc 481 έως 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Rozlytrek μέχρι επανόδου στην αρχική κατάσταση • Συνεχίστε τη θεραπεία στην ίδια δόση.
	QTc μεγαλύτερο από 500ms	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Rozlytrek μέχρι αποκατάστασης του διαστήματος QTc στην αρχική μέτρηση • Συνεχίστε στην ίδια δόση εάν προσδιοριστούν και διορθωθούν οι παράγοντες που προκαλούν την παράταση του QT • Συνεχίστε σε μειωμένη δόση εάν <u>δε διαπιστωθούν άλλοι</u> παράγοντες που προκαλούν την παράταση του QT
	Torsade de pointes, πολυμορφική κοιλιακή ταχυκαρδία· σημεία/συμπτώματα σοβαρής αρρυθμίας	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε οριστικά το Rozlytrek

Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Βαρύτητα*	Τροποποίηση δόσης
Αυξήσεις της τρανσαμινάσης	Βαθμός 3	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Rozlytrek μέχρι αποκατάστασης σε Βαθμό 1 ή χαμηλότερο ή στην αρχική κατάσταση • Συνεχίστε στην ίδια δόση εάν η αποκατάσταση συμβεί εντός 4 εβδομάδων • Διακόψτε οριστικά εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν αποκατασταθεί εντός 4 εβδομάδων • Συνεχίστε σε μειωμένη δόση για υποτροπιάζοντα συμβάντα Βαθμού 3 που αποκαθίστανται εντός 4 εβδομάδων
	Βαθμός 4	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Rozlytrek μέχρι αποκατάστασης σε Βαθμό 1 ή χαμηλότερο ή στην αρχική κατάσταση • Συνεχίστε σε μειωμένη δόση εάν η αποκατάσταση συμβεί εντός 4 εβδομάδων • Διακόψτε οριστικά εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν αποκατασταθεί εντός 4 εβδομάδων • Διακόψτε οριστικά για υποτροπιάζοντα συμβάντα Βαθμού 4
	ALT ή AST μεγαλύτερη από 3 φορές το ULN με ταυτόχρονη ολική χολερυθρίνη μεγαλύτερη από 2 φορές το ULN (απουσία χολοστάσεως ή αιμόλυσης)	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε οριστικά το Rozlytrek
Αναιμία ή Ουδετεροπενία	Βαθμός 3 ή 4	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Rozlytrek μέχρι επανόδου σε Βαθμό 2 ή μικρότερο ή στην αρχική κατάσταση • Συνεχίστε τη θεραπεία στην ίδια δόση ή σε μειωμένη δόση, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Βαρύτητα*	Τροποποίηση δόσης
Άλλες κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμός 3 ή 4	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Rozlytrek μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να αποκατασταθεί ή να βελτιωθεί προς αποκατάσταση ή βελτίωση σε Βαθμό 1 ή στην αρχική κατάσταση • Συνεχίστε στην ίδια ή μειωμένη δόση, εάν η αποκατάσταση συμβεί εντός 4 εβδομάδων • Εξετάστε την οριστική διακοπή εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν αποκατασταθεί εντός 4 εβδομάδων • Διακόψτε οριστικά για υποτροπιάζοντα συμβάντα Βαθμού 4
<p>* Βαρύτητα όπως ορίζεται από τα Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του National Cancer Institute (NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) έκδοση 4.0</p>		

Ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP3A

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Για ενήλικες, εάν η συγχορήγηση είναι αναπόφευκτη, η χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A με το Rozlytrek θα πρέπει να περιορίζεται στις 14 ημέρες και η δόση του Rozlytrek θα πρέπει να μειωθεί ως εξής:

- 100 mg άπαξ ημερησίως για χρήση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5)
- 200 mg άπαξ ημερησίως για χρήση με μέτριους αναστολείς του CYP3A.

Μετά τη διακοπή των συγχορηγούμενων ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A, η δόση του Rozlytrek που λαμβανόταν πριν από την έναρξη του ισχυρού ή μέτριου αναστολέα του CYP3A μπορεί να συνεχιστεί. Μπορεί να απαιτηθεί περίοδος έκπλυσης για τους αναστολείς του CYP3A4 με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A), μέτρια (Child-Pugh B) ή σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά ως προς την ηπατική λειτουργία και τις ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. Πίνακα 4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το entrectinib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του entrectinib σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Rozlytrek προορίζεται για χρήση από του στόματος. Τα σκληρά καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και δεν πρέπει να ανοίγονται ή να διαλύονται, καθώς τα περιεχόμενα του καψακίου είναι πολύ πικρά. Το Rozlytrek μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2), αλλά δεν πρέπει να λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αποτελεσματικότητα σε διάφορους τύπους όγκου

Το όφελος του Rozlytrek έχει τεκμηριωθεί σε δοκιμές μονού σκέλους που περιέλαβαν ένα σχετικά μικρό δείγμα ασθενών, των οποίων οι όγκοι εμφάνιζαν συντήξεις του γονιδίου *NTRK*. Οι ευνοϊκές επιδράσεις του Rozlytrek έχουν αποδειχθεί με βάση το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης και τη διάρκεια της ανταπόκρισης σε έναν περιορισμένο αριθμό τύπων όγκου. Η επίδραση μπορεί να είναι ποσοτικά διαφορετική ανάλογα με τον τύπο του όγκου, καθώς και με τις συνυπάρχουσες γονιδιακές μεταλλάξεις (βλ. παράγραφο 5.1). Για τους λόγους αυτούς, το Rozlytrek θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν ικανοποιητικές θεραπευτικές επιλογές (δηλαδή, για τις οποίες το κλινικό όφελος δεν έχει τεκμηριωθεί ή όπου αυτές οι θεραπευτικές επιλογές έχουν εξαντληθεί).

Γνωστικές διαταραχές

Γνωστικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της σύγχυσης, των μεταβολών της νοητικής κατάστασης, της διαταραχής της μνήμης και των ψευδαισθήσεων, αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με το Rozlytrek (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών παρουσίασαν μεγαλύτερη επίπτωση αυτών των συμβάντων σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία γνωστικών μεταβολών.

Βάσει της βαρύτητας των γνωστικών διαταραχών, η θεραπεία με Rozlytrek θα πρέπει να τροποποιείται όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4 στην παράγραφο 4.2.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται σχετικά με την πιθανότητα γνωστικών μεταβολών κατά τη θεραπεία με Rozlytrek. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται, ώστε να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να επιλυθούν τα συμπτώματα εάν παρουσιάσουν γνωστικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.7).

Κατάγματα

Κατάγματα έχουν αναφερθεί στο 25,0% (19/76) των παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Rozlytrek στις κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Κατάγματα των οστών εμφανίστηκαν κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών και ήταν εντοπισμένα στο κάτω άκρο (με μια προδιάθεση για το μηριαίο οστό, την κνήμη, το άκρο πόδι και την περόνη). Τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς, κάποια κατάγματα εμφανίστηκαν στο πλαίσιο μιας πτώσης ή άλλου τραύματος στην πληγείσα περιοχή. Δεκατρείς παιδιατρικοί ασθενείς είχαν περισσότερα από ένα περιστατικά κατάγματος και 3 παιδιατρικοί ασθενείς είχαν προσωρινή διακοπή στη θεραπεία με Rozlytrek λόγω κατάγματος. Η πλειονότητα των συμβάντων καταγμάτων που συνέβησαν στους παιδιατρικούς ασθενείς υποχώρησαν. Πέντε παιδιατρικοί ασθενείς διέκοψαν οριστικά τη θεραπεία λόγω καταγμάτων.

Οι ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα καταγμάτων (π.χ. άλγος, μη φυσιολογικό βάδισμα, μεταβολές στην κινητικότητα, παραμόρφωση) θα πρέπει να αξιολογούνται αμέσως.

Υπερουριχαιμία

Υπερουριχαιμία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν entectinib. Τα επίπεδα ουρικού οξέος στον ορό θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη του Rozlytrek και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπερουριχαιμίας. Η θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν το ουρικό οξύ πρέπει να ξεκινά όπως ενδείκνεται κλινικά και το Rozlytrek να διακόπτεται προσωρινά για σημεία και συμπτώματα υπερουριχαιμίας. Η δόση Rozlytrek θα πρέπει να τροποποιείται με βάση τη σοβαρότητα όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4 στην παράγραφο 4.2.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 5% των ασθενών στις κλινικές δοκιμές με το Rozlytrek (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό καρδιακής νόσου και επιλύθηκαν στο 70% αυτών των ασθενών κατόπιν εγκαθίδρυσης της κατάλληλης κλινικής διαχείρισης και/ή μείωσης/διακοπής της δόσης του Rozlytrek.

Για ασθενείς με συμπτώματα ή γνωστούς παράγοντες κινδύνου ΣΚΑ, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Rozlytrek. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Rozlytrek πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και εκείνοι με κλινικά σημεία και συμπτώματα ΣΚΑ, συμπεριλαμβανομένης της δυσχέρειας στην αναπνοή ή του οιδήματος, θα πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Με βάση τη βαρύτητα της ΣΚΑ, η θεραπεία με Rozlytrek πρέπει να τροποποιείται όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4 στην παράγραφο 4.2.

Παράταση του διαστήματος QTc

Παράταση του διαστήματος QTc έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Rozlytrek σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8).

Η χρήση του Rozlytrek θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με διάστημα QTc μεγαλύτερο από 450 ms κατά την έναρξη, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο μακρού QTc, και σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc.

Το Rozlytrek θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ανωμαλίες ηλεκτρολυτών ή σημαντική καρδιακή νόσο, συμπεριλαμβανομένου του πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, της ασταθούς στηθάγχης, και των βραδυαρρυθμιών. Εάν κατά τη γνώμη του θεράποντος ιατρού, τα πιθανά οφέλη του Rozlytrek σε έναν ασθενή με οποιαδήποτε από αυτές τις καταστάσεις υπερτερούν των πιθανών κινδύνων, θα πρέπει να πραγματοποιείται πρόσθετη παρακολούθηση και να λαμβάνεται υπόψη η διαβούλευση με ειδικό.

Συνιστάται η αξιολόγηση του ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών κατά την έναρξη και μετά από 1 μήνα θεραπείας με Rozlytrek. Συνιστάται επίσης περιοδική παρακολούθηση των ΗΚΓ και των ηλεκτρολυτών, όπως ενδείκνυται κλινικά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rozlytrek.

Βάσει της βαρύτητας της παράτασης του QTc, η θεραπεία με Rozlytrek θα πρέπει να τροποποιείται, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4 στην παράγραφο 4.2.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το Rozlytrek μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν υψηλής αποτελεσματικότητας μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 5 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Rozlytrek.

Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν μεθόδους αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rozlytrek και για 3 μήνες μετά την τελευταία δόση (βλ. Παραγράφους 4.6 και 5.3).

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Η συγχορήγηση του Rozlytrek με έναν ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A αυξάνει τη συγκεντρώση του entrectinib στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5), γεγονός που θα μπορούσε να αυξήσει τη συχνότητα ή τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση του Rozlytrek με ισχυρό ή μέτριο αναστολέα του CYP3A. Για τους ενήλικες ασθενείς, εάν η συγχορήγηση είναι αναπόφευκτη, η δόση του Rozlytrek πρέπει να μειωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rozlytrek η κατανάλωση γκρέιπφρουτ και προϊόντων γκρέιπφρουτ θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η συγχορήγηση του Rozlytrek με έναν ισχυρό ή μέτριο επαγωγέα του CYP3A ή της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) μειώνει τις συγκεντρώσεις του entrectinib στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5), γεγονός που μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του Rozlytrek, και θα πρέπει να αποφεύγεται.

Δυσανεξία στη λακτόζη

Το Rozlytrek περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή με δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Sunset yellow FCF (E110)

Τα σκληρά καψάκια Rozlytrek των 200 mg περιέχουν sunset yellow FCF (E110) το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις του entrectinib σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Επίδραση του entrectinib στα υποστρώματα του CYP

Το entrectinib είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A4. Η συγχορήγηση του entrectinib των 600mg άπαξ ημερησίως με από του στόματος μιδαζολάμη (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A) σε ασθενείς αύξησε την AUC της μιδαζολάμης κατά 50% αλλά μείωσε τη C_{max} της μιδαζολάμης κατά 21%. Συνιστάται προσοχή όταν το entrectinib χορηγείται μαζί με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. σισαπρίδη, κυκλοσπορίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη, πιμοζίδη, κινιδίνη, τακρόλιμους, αλφεντανύλη και σιρόλιμους), εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επίδραση του entrectinib στα υποστρώματα της P-gp

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι το entrectinib έχει δυνατότητα αναστολής της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp).

Η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης entrectinib των 600mg με διγοξίνη (ευαίσθητο υπόστρωμα της P-gp) αύξησε τη C_{max} της διγοξίνης κατά 28% και την AUC της κατά 18%. Η νεφρική κάθαρση της διγοξίνης ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπειών με μονοθεραπεία με διγοξίνη και με διγοξίνη

συγχορηγούμενη με entrectinib, υποδεικνύοντας ελάχιστη επίδραση του entrectinib στην νεφρική κάθαρση της διγοξίνης.

Η επίδραση του entrectinib στην απορρόφηση της διγοξίνης δε θεωρείται κλινικά σχετική, αλλά είναι άγνωστο εάν η επίδραση του entrectinib μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε πιο ευαίσθητα, από του στόματος χορηγούμενα υποστρώματα της P-gr, όπως η ετεξιλική δαβιγατράνη.

Επίδραση του entrectinib στα υποστρώματα της BCRP

Παρατηρήθηκε αναστολή της BCRP σε *in vitro* μελέτες.

Η κλινική σημασία αυτής της αναστολής δεν είναι γνωστή, αλλά συνιστάται προσοχή όταν από του στόματος ευαίσθητα υποστρώματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, μιτοξαντρόνη, τοποτεκάνη, λαπατινίμπη) συγχορηγούνται με entrectinib, λόγω του κινδύνου αυξημένης απορρόφησης.

Επίδραση του entrectinib στα άλλα υποστρώματα μεταφορέων

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι το entrectinib έχει χαμηλή δυνατότητα αναστολής του Πολυπεπτιδίου Μεταφοράς Οργανικών Ανιόντων (OATP)1B1. Η κλινική σημασία αυτής της αναστολής δεν είναι γνωστή, αλλά συνιστάται προσοχή όταν από του στόματος ευαίσθητα υποστρώματα του OATP1B1 (π.χ. ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, ρεπαγλινίδη, βοσεντάνη) συγχορηγούνται με entrectinib, λόγω του κινδύνου αυξημένης απορρόφησης.

Επίδραση του entrectinib στα υποστρώματα των PXR ρυθμιζόμενων ενζύμων

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι το entrectinib μπορεί να επάγει τα ρυθμιζόμενα από τον υποδοχέα πρεγνάνης X (PXR) ένζυμα (π.χ. οικογένεια CYP2C και UGT). Η συγχορήγηση του entrectinib με υποστρώματα των CYP2C8, CYP2C9 ή CYP2C19 (π.χ. ρεπαγλινίδη, βαρφαρίνη, τολβουταμίδη ή ομεπραζόλη) μπορεί να μειώσει την έκθεσή τους.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Επί του παρόντος είναι άγνωστο εάν το entrectinib μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών με συστηματική δράση. Επομένως, συνιστάται στις γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά με συστηματική δράση να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού (βλ. παράγραφο 4.6).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο entrectinib

Βάσει των *in vitro* δεδομένων, το CYP3A4 είναι το επικρατέστερο ένζυμο που μεσολαβεί στον μεταβολισμό του entrectinib και στον σχηματισμό του κύριου ενεργού του μεταβολίτη M5.

Επίδραση των επαγωγέων του CYP3A ή της P-gr στο entrectinib

Η συγχορήγηση πολλαπλών από του στόματος δόσεων ριφαμπικίνης, η οποία είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A, με μία εφάπαξ από του στόματος δόση entrectinib, μείωσε την AUC_{inf} του entrectinib κατά 77% και τη C_{max} κατά 56%.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση του entrectinib με επαγωγείς των CYP3A/P-gr (που συμπεριλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται στην καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο [St. John's Wort] -*Hypericum perforatum*, απαλουταμίδη, ριτοναβίρη).

Επίδραση των αναστολέων του CYP3A ή της P-gr στο entrectinib

Η συγχορήγηση της ιτρακοναζόλης, η οποία είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4, με μια εφάπαξ από του στόματος δόση entrectinib αύξησε την AUC_{inf} κατά 600% και τη C_{max} κατά 173% .

Η συγχορήγηση ισχυρών και μέτριων αναστολέων του CYP3A (που συμπεριλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται στη ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, γκρέιπφρουτ ή πορτοκάλια της Σεβίλλης) θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, απαιτείται προσαρμογή της δόσης του entrectinib (βλ. παράγραφο 4.2).

Παρόλο που δεν αναμένεται αξιοσημείωτη επίδραση των ανασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων της P-gP στη φαρμακοκινητική του entrectinib, συνιστάται προσοχή όταν η θεραπεία με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς της P-gr (π.χ. βεραπαμίλη, νιφεδιπίνη, φελοδιπίνη, φλουβοξαμίνη, παροξετίνη)

συγχωρηγείται με το entrectinib λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης στο entrectinib. (βλ. παράγραφο 5.2).

Επίδραση των φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία αυξάνουν το γαστρικό pH στο entrectinib
Η συγχωρήγηση τη λανσοπραζόλης, που είναι αναστολέας της αντλίας πρωτονίων (PPI, Proton Pump Inhibitor), με μια εφάπαξ δόση entrectinib των 600 mg μείωσε την AUC κατά 25% και τη C_{max} κατά 23%.

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης όταν το entrectinib συγχωρηγείται με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs) ή άλλα φάρμακα που αυξάνουν το γαστρικό pH (π.χ. ανταγωνιστές υποδοχέων H₂ ή αντιόξινα).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να έχουν υποβληθεί σε τεστ εγκυμοσύνης υπό ιατρική επίβλεψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Rozlytrek.

Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μεθόδους αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον για 5 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Rozlytrek.

Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό εάν το entrectinib μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών με συστηματική δράση (βλ. παράγραφο 4.5). Επομένως, συνίσταται στις γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά με συστηματική δράση να προσθέσουν μια μέθοδο φραγμού.

Οι άντρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μεθόδους αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Rozlytrek (βλ. παράγραφο 5.3).

Κύηση

Δεν διατίθενται διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση του entrectinib σε έγκυες γυναίκες. Με βάση τις μελέτες σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης του, το entrectinib μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3).

Το Rozlytrek δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Οι γυναίκες ασθενείς που λαμβάνουν το Rozlytrek θα πρέπει να ενημερώνονται για την δυνητική βλάβη στο έμβryo. Οι γυναίκες ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να επικοινωνήσουν με το γιατρό τους σε περίπτωση εμφάνισης εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το entrectinib ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rozlytrek.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα για να αξιολογηθεί η επίδραση του entrectinib (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Rozlytrek έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να

εξαφανιστούν τα συμπτώματα, εάν παρουσιάσουν γνωστικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συγκοπή, θαμπή όραση ή ζάλη, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rozlytrek (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) ήταν η κόπωση, η δυσκοιλιότητα, η δυσγευσία, το οίδημα, η ζάλη, η διάρροια, η ναυτία, η δυσαισθησία, η δύσπνοια, η αναιμία, το αυξημένο βάρος, η αυξημένη κρεατινίνη αίματος, το άλγος, οι γνωστικές διαταραχές, ο έμετος, ο βήχας και η πυρεξία. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 2\%$) ήταν η πνευμονική λοίμωξη (5,2%), η δύσπνοια (4,6%), η γνωστική δυσλειτουργία (3,8%), η υπεζωκοτική συλλογή (3,0%) και τα κατάγματα (3,8%). Μόνιμη διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας παρατηρήθηκε στο 4,6% των ασθενών.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι Πίνακες 5 και 6 συνοψίζουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs, Adverse Drug Reactions) που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Rozlytrek σε τρεις κλινικές δοκιμές σε ενήλικες (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2) και μία κλινική δοκιμή σε παιδιατρικούς ασθενείς (STARTRK-NG). Η διάμεση διάρκεια έκθεσης ήταν 5,5 μήνες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA. Έχουν χρησιμοποιηθεί οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας συχνότητας.

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου οι οποίες εμφανίζονται σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με το Rozlytrek σε κλινικές δοκιμές (N=504)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί (%)	Κατηγορία συχνότητας (όλοι οι βαθμοί)	Βαθμός ≥ 3 (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του πνεύμονα ¹	13,1	Πολύ συχνές	6,0*
	Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος	12,7	Πολύ συχνές	2,6
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος	Αναιμία	28,2	Πολύ συχνές	9,7
	Ουδετεροπενία ²	11,3	Πολύ συχνές	4,4
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σωματικό βάρος αυξημένο	26,4	Πολύ συχνές	7,3
	Μειωμένη όρεξη	11,9	Πολύ συχνές	0,2
	Υπερουριχαιμία	9,1	Συχνές	1,8
	Αφυδάτωση	7,9	Συχνές	1,0
	Σύνδρομο λύσης του όγκου	0,2	Όχι συχνές	0,2*
	Δυσγευσία	42,3	Πολύ συχνές	0,4

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί (%)	Κατηγορία συχνότητας (όλοι οι βαθμοί)	Βαθμός ≥3 (%)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη ³	39,7	Πολύ συχνές	1,2
	Δυσαισθησία ⁴	29,0	Πολύ συχνές	0,2
	Γνωστικές Διαταραχές ⁵	24,2	Πολύ συχνές	4,4
	Κεφαλαλγία	17,5	Πολύ συχνές	1,0
	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια ⁶	15,7	Πολύ συχνές	1,0
	Αταξία ⁷	15,7	Πολύ συχνές	0,8
	Διαταραχές του ύπνου ⁸	13,5	Πολύ συχνές	0,4
	Διαταραχές της διάθεσης ⁹	9,1	Συχνές	0,6
	Συγκοπή	4,6	Συχνές	3,0
Οφθαλμικές διαταραχές	Όραση θαμπή ¹⁰	11,9	Πολύ συχνές	0,4
Καρδιακές διαταραχές	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ¹¹	3,0	Συχνές	2,2
	Παράταση του διαστήματος QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα	2,0	Συχνές	0,6
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση ¹²	16,5	Πολύ συχνές	2,4
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Δύσπνοια	27,0	Πολύ συχνές	5,8*
	Βήχας	21,4	Πολύ συχνές	0,6
	Υπεζωκοτική συλλογή	6,9	Συχνές	2,8
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Δυσκοιλιότητα	42,9	Πολύ συχνές	0,4
	Διάρροια	33,5	Πολύ συχνές	2,6
	Ναυτία	32,1	Πολύ συχνές	0,8
	Έμετος	23,2	Πολύ συχνές	1,2
	Κοιλιακό άλγος	11,1	Πολύ συχνές	0,6
	Δυσφαγία	10,1	Πολύ συχνές	0,4
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένη AST	17,5	Πολύ συχνές	3,6
	Αυξημένη ALT	16,1	Πολύ συχνές	3,4

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί (%)	Κατηγορία συχνότητας (όλοι οι βαθμοί)	Βαθμός ≥3 (%)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα ¹³	11,5	Πολύ συχνές	1,4
	Αντίδραση φωτοευαισθησίας	2,8	Συχνές	0
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία	19,6	Πολύ συχνές	0,6
	Αρθραλγία	19,0	Πολύ συχνές	0,6
	Μυϊκή αδυναμία	12,3	Πολύ συχνές	1,2
	Κατάγματα ^{14, 15}	10,5	Πολύ συχνές	3,3
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	25,4	Πολύ συχνές	0,6
	Κατακράτηση ούρων ¹⁶	10,9	Πολύ συχνές	0,6
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση ¹⁷	45,0	Πολύ συχνές	5,0
	Οίδημα ¹⁸	37,3	Πολύ συχνές	1,4
	Άλγος ¹⁹	24,4	Πολύ συχνές	1,6
	Πυρεξία	20,0	Πολύ συχνές	0,8

* Βαθμοί 3 έως 5, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών (συμπεριλαμβανομένων 2 αντιδράσεων πνευμονίας, 2 αντιδράσεων δύσπνοιας και 1 αντίδρασης σύνδρομου λύσης όγκου).

¹ Λοίμωξη του πνεύμονα (βρογχίτιδα, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη του πνεύμονα, πνευμονία, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)

² Ουδετεροπενία (ουδετεροπενία, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων)

³ Ζάλη (ζάλη, ίλιγγος, ίλιγγος θέσης)

⁴ Δυσαισθησία (παραισθησία, υπεραισθησία, υπαισθησία, δυσαισθησία)

⁵ Γνωστικές διαταραχές (γνωστική διαταραχή, κατάσταση σύγχυσης, διαταραχή στην προσοχή, διαταραχή μνήμης, αμνησία, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, ψευδαίσθηση, παραλήρημα, «οπτική ψευδαίσθηση» και νοητική διαταραχή)

⁶ Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια)

⁷ Αταξία (αταξία, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχές στο βάδισμα)

⁸ Διαταραχές του ύπνου (υπερπνία, αϋπνία, διαταραχή ύπνου, υπνηλία)

⁹ Διαταραχές της διάθεσης (άγχος, συναισθηματική αστάθεια, συναισθηματική διαταραχή, διέγερση, καταθλιπτική διάθεση, ευφορία, αλλαγή διάθεσης, μεταβολές της διάθεσης, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη, επίμονη καταθλιπτική διαταραχή, ψυχοκινητική καθυστέρηση)

¹⁰ Θαμπή όραση (διπλωπία, θαμπή όραση, διαταραχή όρασης)

¹¹ Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (οξεία ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας, μειωμένο κλάσμα εξώθησης, πνευμονικό οίδημα)

¹² Υπόταση (υπόταση, ορθοστατική υπόταση)

¹³ Εξάνθημα (εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησιμώδες εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα)

¹⁴ Κατάγματα (κάταγμα του αστραγάλου, κάταγμα του αυχένα του μηριαίου, κάταγμα του μηριαίου οστού, κάταγμα περόνης, κάταγμα του ποδιού, κάταγμα, κάταγμα του βραχιονίου, κάταγμα της σιαγόνας, κάταγμα κάτω άκρου, παθολογικό κάταγμα, κάταγμα πλευρών, κατάγματα συμπίεσης της σπονδυλικής στήλης, κάταγμα της σπονδυλικής στήλης, κάταγμα καταπόνησης, κάταγμα της κνήμης, κάταγμα του καρπού)

¹⁵ Τα δεδομένα βασίστηκαν σε 798 αξιολογήσιμους ως προς την ασφάλεια ασθενείς από την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων στις 02 Αυγούστου 2022

¹⁶ Κατακράτηση ούρων (κατακράτηση ούρων, ακράτεια ούρων, δισταγμός στην ούρηση, διαταραχή ούρησης, επείγουσα ούρηση)

¹⁷ Κόπωση (κόπωση, εξασθένιση)

¹⁸ Οίδημα (οίδημα προσώπου, κατακράτηση υγρών, γενικευμένο οίδημα, εντοπισμένο οίδημα, οίδημα, περιφερικό οίδημα, περιφερική διόγκωση)

¹⁹ Άλγος (οσφυαλγία, αυχενάλγία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα, μυοσκελετικός πόνος, πόνος σε άκρο)

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου οι οποίες εμφανίζονται σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με το Rozlytrek σε κλινικές δοκιμές

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Έφηβοι ¹ (N=7)	Όλοι οι παιδιατρικοί ασθενείς (N=32)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές		Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (18,8%), Λοίμωξη του πνεύμονα (12,5%)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία (57,1%), Ουδετεροπενία (42,9%)	Αναιμία (59,4%), Ουδετεροπενία (43,8%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Αύξηση βάρους (57,1%), Μειωμένη όρεξη (14,3%)	Αύξηση βάρους (50%), Μειωμένη όρεξη (31,3%), Αφυδάτωση (25%)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Δυσγευσία (42,9%), Δυσαισθησία (28,6%), Διαταραχές της διάθεσης (28,6%), Γνωστικές Διαταραχές (14,3%), Κεφαλαλγία (14,3%), Συγκοπή (14,3%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (14,3%), Διαταραχές του ύπνου (14,3%)	Κεφαλαλγία (31,3%), Δυσγευσία (21,9%), Διαταραχές της διάθεσης (28,1%), Αταξία (15,6%), Διαταραχές του ύπνου (13,3%), Ζάλη (12,5%), Περιφερική αισθητική νευροπάθεια (12,5%)
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Όραση θαμπή (14,3%)	
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπόταση (14,3%)	Υπόταση (18,8%)
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	Δύσπνοια (28,6%), Βήχας (28,6%)	Δύσπνοια (18,8%), Βήχας (50%), Υπεζωκοτική συλλογή (12,5%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ναυτία (71,4%), Κοιλιακό άλγος (28,6%), Δυσκοιλιότητα (28,6%)	Ναυτία (46,9%), Κοιλιακό άλγος (28,1%), Δυσκοιλιότητα (43,8%), Έμετος (34,4%), Διάρροια (37,5%)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Αυξημένη AST (57,1%), Αυξημένη ALT (42,9%)	Αυξημένη AST (50%), Αυξημένη ALT (50%)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Έφηβοι ¹ (N=7)	Όλοι οι παιδιατρικοί ασθενείς (N=32)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές		Εξάνθημα (25%)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Κατάγματα ² (15,4%), Αρθραλγία (14,3%), Μυαλγία (14,3%)	Κατάγματα ² (25,0%)
	Πολύ συχνές	Μυϊκή αδυναμία (28,6%)	Μυϊκή αδυναμία (18,8%)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αυξημένη κρεατινίνη αίματος (57,1%)	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος (43,8%), Κατακράτηση ούρων (21,9%)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση (42,9%), Άλγος (57,1%), Πυρεξία (57,1%)	Κόπωση (43,8%), Άλγος (46,9%), Πυρεξία (56,3%), Οίδημα (18,8%)
<p>% αναφέρεται σε όλους τους βαθμούς ¹Έφηβοι (Ηλικίας 12 έως <18 ετών): Οι αντιδράσεις Βαθμού ≥ 3 που αναφέρθηκαν ήταν η ουδετεροπενία και η κεφαλαλγία ² Τα δεδομένα βασίστηκαν σε 76 αξιολογήσιμους ως προς την ασφάλεια παιδιατρικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 13 εφήβων ασθενών, από την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων στις 02 Αυγούστου 2022</p>			

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Γνωστικές διαταραχές

Ποικίλα γνωστικά συμπτώματα αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες (παράγραφος 4.4). Αυτά συμπεριλάμβαναν συμβάντα που αναφέρθηκαν ως γνωστικές διαταραχές (6,3%), κατάσταση σύγχυσης (7,3%), διαταραχή της προσοχής (3,8%), διαταραχή της μνήμης (4,2%), αμνησία (2,8%), μεταβολές της νοητικής κατάστασης (1,2%), ψευδαισθήση (1,0%), παραλήρημα (0,8%), οπτική ψευδαισθήση (0,4%) και νοητική διαταραχή (0,2%). Γνωστικές διαταραχές βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 4,4% των ασθενών. Οι ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν νόσο του ΚΝΣ κατά την αρχική μέτρηση είχαν υψηλότερη συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών (29,7%) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς νόσο του ΚΝΣ (23,1%). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης για γνωστικές διαταραχές ήταν 0,92 μήνες.

Κατάγματα

Τα κατάγματα παρουσιάστηκαν στο 9,0% (65/722) των ενήλικων ασθενών και στο 25,0% (19/76) των παιδιατρικών ασθενών. Γενικά, υπήρξε ανεπαρκής αξιολόγηση της εμπλοκής του όγκου στη θέση του κατάγματος. Ωστόσο, ακτινολογικές ανωμαλίες ενδεχομένως ενδεικτικές της εμπλοκής του όγκου αναφέρθηκαν σε μερικούς ενήλικες ασθενείς. Και στους ενήλικες και τους παιδιατρικούς ασθενείς, τα περισσότερα κατάγματα ήταν κατάγματα του ισχίου ή άλλα κατάγματα των κάτω άκρων (π.χ. μηριαία ή κνημιαίου άξονα) και κάποια κατάγματα προέκυψαν στο πλαίσιο μιας πτώσης ή άλλου τραύματος.

Ο διάμεσος χρόνος έως το κάταγμα ήταν 8,1 μήνες (εύρος: 0,26 μήνες έως 45,34 μήνες) στους ενήλικες. Το Rozlytrek διακόπηκε προσωρινά στο 26,2% των ενήλικων που εμφάνισαν κατάγματα. Σε δεκαεπτά ενήλικες ασθενείς διακόπηκε προσωρινά η θεραπεία με Rozlytrek και σε κανέναν δεν διακόπηκε η θεραπεία οριστικά λόγω καταγμάτων.

Ένα σύνολο 47 συμβάντων κατάγματος αναφέρθηκαν στους 19 παιδιατρικούς ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος έως το κάταγμα ήταν 4,3 μήνες (εύρος: 2,0 μήνες έως 28,65 μήνες) στους παιδιατρικούς ασθενείς. Το Rozlytrek διακόπηκε προσωρινά στο 15,8% (3/19) των παιδιατρικών ασθενών που εμφάνισαν κατάγματα. Εννέα από τα κατάγματα ήταν Βαθμού 2 και 8 από τα κατάγματα ήταν

Βαθμού 3. Έξι από τα κατάγματα Βαθμού 3 ήταν σοβαρά συμβάντα. Δεν υπήρξαν αναφορές εμπλοκής του όγκου στη θέση του κατάγματος.

Αταξία

Η αταξία (συμπεριλαμβανομένων περιστατικών αταξίας, διαταραχής ισορροπίας και διαταραχών στη βάδιση) αναφέρθηκε στο 15,7% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης της αταξίας ήταν 0,4 μήνες (εύρος: 0,03 μήνες έως 28,19 μήνες) και η διάμεση διάρκεια της ήταν 0,7 μήνες (εύρος: 0,03 μήνες έως 11,99 μήνες). Η πλειοψηφία (67,1%) των ασθενών ανάρρωσαν από την αταξία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αταξία παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς (23,8%) σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (12,8%).

Συγκοπή

Συγκοπή αναφέρθηκε στο 4,6% των ασθενών. Σε μερικούς ασθενείς, αναφέρθηκε συγκοπή με ταυτόχρονη υπόταση, αφυδάτωση ή παράταση του QTc και σε άλλους ασθενείς δεν αναφέρθηκαν άλλες ταυτόχρονες σχετικές καταστάσεις.

Παράταση του διαστήματος QTc

Μεταξύ των 504 ασθενών που έλαβαν entrectinib σε κλινικές μελέτες, 17 (4,0%) ασθενείς με τουλάχιστον μία αξιολόγηση ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) μετά την έναρξη παρουσίασαν παράταση του διαστήματος QTcF > 60 ms μετά την έναρξη του entrectinib, και 12 (2,8%) ασθενείς είχαν διάστημα QTcF ≥ 500 ms (παράγραφος 4.4).

Περιφερική αισθητική νευροπάθεια

Η περιφερική αισθητική νευροπάθεια αναφέρθηκε στο 15,7% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης ήταν 0,49 μήνες (εύρος 0,03 μήνες έως 20,93 μήνες) και η διάμεση διάρκεια ήταν 0,8 μήνες (εύρος: 0,07 μήνες έως 6,01 μήνες). Η πλειοψηφία (55,7%) των ασθενών ανάρρωσε από την περιφερική νευροπάθεια.

Οφθαλμικές διαταραχές

Οι οφθαλμικές διαταραχές που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές περιλάμβαναν θαμπή όραση (8,5%), διπλωπία (2,6%) και διαταραχή όρασης (1,6%). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης για τις οφθαλμικές διαταραχές ήταν 1,9 μήνες (εύρος: 0,03 μήνες έως 21,59 μήνες). Η διάμεση διάρκεια των οφθαλμικών διαταραχών ήταν 1 μήνας (εύρος 0,03 μήνες έως 14,49 μήνες). Η πλειοψηφία (61,7%) των ασθενών ανάρρωσε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της οφθαλμικής διαταραχής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Rozlytrek στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας στους ενήλικες.

Η ασφάλεια του Rozlytrek σε παιδιατρικούς ασθενείς επιβεβαιώθηκε βάσει της παρέκτασης δεδομένων από τρεις ανοιχτής-επισήμανσης, μονού-σκέλους κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς με συμπαγείς όγκους που φέρουν σύντηξη στα γονίδια *NTRK* (*ALKA*, *STARTRK-1* και *STARTRK-2*), και δεδομένων από 32 παιδιατρικούς ασθενείς (30 ασθενείς εντάχθηκαν στην *STARTRK-NG*, και 2 ασθενείς εντάχθηκαν στην *STARTRK-2*). Από αυτούς, 2 ασθενείς ήταν κάτω των 2 ετών, 23 ασθενείς ήταν 2 έως 11 ετών, 7 ασθενείς ήταν 12 έως 17 ετών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και τα μη φυσιολογικά εργαστηριακά αποτελέσματα βαρύτητας Βαθμού 3 ή 4 που εμφανίστηκαν συχνότερα (τουλάχιστον 5% αυξημένη συχνότητα) σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς ήταν η ουδετεροπενία (28,1% έναντι 3,4%), η αύξηση βάρους (21,9% έναντι 6,9%), η κεφαλαλγία (6,3% έναντι 0,6%) και τα κατάγματα οστών (10,5% έναντι 1,9%).

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας στους εφήβους, ωστόσο, το προφίλ ασφάλειας στους εφήβους είναι παρόμοιο με το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Rozlytrek. Ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥3 που αναφέρθηκαν σε εφήβους ήταν η ουδετεροπενία και η κεφαλαλγία.

Ηλικιωμένοι

Από τους 504 ασθενείς που έλαβαν entrectinib σε κλινικές δοκιμές, οι 130 (25,8%) ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 34 (6,7%) ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του entrectinib στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών. Ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν πιο συχνά στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών ήταν ζάλη (48,5% έναντι 36,6%), αυξημένη κρεατινίνης αίματος (31,5% έναντι 23,3%) και υπόταση (21,5% έναντι 14,7%), αταξία (23,8% έναντι 12,8%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Οι ασθενείς που θα λάβουν υπερβολική δόση θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να τους παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα. Δεν υπάρχουν γνωστά αντίδοτα για το entrectinib.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX14

Μηχανισμός δράσης

Το entrectinib είναι ένας αναστολέας των τυροσινικών κινασών των υποδοχέων τροπομοσίνης TRKA, TRKB και TRKC (που κωδικοποιούνται από τα γονίδια της κινάσης νευροτροφικών υποδοχέων τυροσίνης [NTRK] NTRK1, NTRK2 και NTRK3 αντίστοιχα), της πρωτοογκογονικής πρωτεϊνικής τυροσινικής κινάσης ROS (ROS1) και της κινάσης αναπλαστικού λεμφώματος (ALK), με τιμές IC₅₀ 0,1 έως 2 nM. Ο κύριος ενεργός μεταβολίτης του entrectinib, ο M5, έδειξε παρόμοια *in vitro* ισχύ και δράση κατά των TRK, ROS1, και ALK.

Οι πρωτεΐνες σύντηξης που περιλαμβάνουν περιοχές κινάσης των TRK, ROS1 ή ALK επάγουν τη δυνατότητα ογκογένεσης μέσω της αυξημένης ενεργοποίησης ακόλουθων μονοπατιών σηματοδότησης, που οδηγούν στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Το entrectinib κατέδειξε *in vitro* και *in vivo* αναστολή καρκινικών κυτταρικών σειρών, προερχόμενων από

πολλαπλούς τύπους όγκων, συμπεριλαμβανομένων υποδόριων και ενδοκρανιακών όγκων, που φέρουν τα γονίδια σύντηξης *NTRK*, *ROS1* και *ALK*.

Προηγούμενες θεραπείες με άλλα φάρμακα που αναστέλλουν τις ίδιες κινάσες μπορούν να προκαλέσουν αντίσταση στο entrectinib. Οι μεταλλάξεις αντίστασης στην περιοχή της TRK κινάσης που εντοπίστηκαν έπειτα από οριστική διακοπή του entrectinib περιλαμβάνουν τις *NTRK1* (G595R, G667C) και *NTRK3* (G623R, G623E και G623K). Μεταλλάξεις αντίστασης στην περιοχή της κινάσης του ROS1 που εντοπίστηκαν μετά τη διακοπή του entrectinib περιλαμβάνουν τις G2032R, F2004C και F2004I.

Τα μοριακά αίτια της πρωτοπαθούς αντίστασης στο entrectinib δεν είναι γνωστά. Συνεπώς, δεν είναι γνωστό αν η παρουσία ενός συνυπάρχοντος ογκογόνου οδηγού εκτός από τη σύντηξη γονιδίων *NTRK* επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της αναστολής της TRK.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θετικοί στη σύντηξη γονιδίων *NTRK* συμπαγείς όγκοι

Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα του Rozlytrek αξιολογήθηκε σε μια συγκεντρωτική υποομάδα ενηλίκων ασθενών με μη εγχειρήσιμους ή μεταστατικούς συμπαγείς όγκους, θετικούς στη σύντηξη γονιδίων *NTRK*, οι οποίοι εντάχθηκαν σε μία από τις τρεις πολυκεντρικές κλινικές μελέτες, μονού σκέλους, ανοιχτής επισήμανσης (ALKA, STARTRK-1 και STARTRK-2). Για να συμπεριληφθούν στη συγκεντρωτική υποομάδα, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν επιβεβαιωμένους θετικούς στη σύντηξη γονιδίων *NTRK* συμπαγείς όγκους· μετρήσιμη νόσο σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1· τουλάχιστον 12 μήνες παρακολούθησης από την πρώτη εκτίμηση του όγκου μετά την έναρξη της θεραπείας, και καμία προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα TRK (οι ασθενείς με συνυπάρχουσες μεταλλάξεις-οδηγούς, εφόσον αυτές ήταν γνωστές, αποκλείστηκαν). Οι ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους του ΚΝΣ αξιολογήθηκαν ξεχωριστά χρησιμοποιώντας τα νευρο-ογκολογικά κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης (RANO). Οι ασθενείς έλαβαν Rozlytrek 600 mg από του στόματος, άπαξ ημερησίως, έως μη αποδεκτή τοξικότητα ή την εξέλιξη της νόσου. Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR, objective response rate) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR, duration of response) αξιολογούμενα μέσω Τυφλοποιημένης Ανεξάρτητης Κεντρικής Αξιολόγησης (BICR) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST) v1.1.

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 150 ενήλικες ασθενείς με συμπαγείς όγκους με σύντηξη γονιδίων *NTRK*, οι οποίοι εντάχθηκαν σε αυτές τις δοκιμές. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν: 49,3% άνδρες, διάμεσης ηλικίας 59 ετών (εύρος 21 ετών έως 88 ετών), 38% και 12% ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης και 75 ετών ή μεγαλύτερης, αντίστοιχα, 58,7% λευκοί Καυκάσιοι, 26% Ασιάτες, 5,4% Ισπανοί ή Λατίνοι και 63% που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές. Η κατάσταση λειτουργικής ικανότητας βάσει ECOG (Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα Ανατολικής Ακτής, Eastern Cooperative Oncology Group) κατά την έναρξη ήταν 0 (41,3%), 1 (50%), ή 2 (8,7%). Οι περισσότεροι ασθενείς (95,3%) είχαν μεταστατική νόσο [με τις συχνότερες θέσεις να είναι στους πνεύμονες (60,7%), στους λεμφαδένες (54,7%), στα οστά (27,3%), στο ήπαρ (36%) και στον εγκέφαλο (20%)], 4,7% των ασθενών είχαν τοπικά προχωρημένη νόσο. 81,3% και 60,7% των ασθενών είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο και ακτινοθεραπεία για τον καρκίνο τους, αντίστοιχα. 77,3% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για τον καρκίνο τους, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας (69,3%) και 34% των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγούμενες συστηματικές θεραπείες για μεταστατική νόσο. Οι πιο συχνές μορφές καρκίνου ήταν το σάρκωμα (21,3%), ο καρκίνος του πνεύμονα (20,7%), οι όγκοι των σιελογόνων αδένων (17,3%), ο καρκίνος του θυρεοειδούς (10,7%), ο ορθοκολικός καρκίνος (7,3%) και ο καρκίνος του μαστού (6%). Οι περισσότεροι ασθενείς (87,3%) είχαν σύντηξη γονιδίων *NTRK* που ανιχνεύθηκε με αλληλούχιση επόμενης γενιάς (NGS, next-generation sequencing) και 12,7% είχαν σύντηξη γονιδίων *NTRK* που ανιχνεύθηκε με άλλες μεθόδους ελέγχου του νουκλεϊνικού οξέος. Η συνολική διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 30,6 μήνες.

Τα αποτελέσματα που αφορούν στην αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με θετικούς στη σύντηξη γονιδίων *NTRK* συμπαγείς όγκους συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Συνολική αποτελεσματικότητα εκτιμώμενη από τη BICR σε ενήλικες με θετικούς στη σύντηξη *NTRK* γονιδίων συμπαγείς όγκους

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Rozlytrek N = 150
Κύρια καταληκτικά σημεία (εκτιμώμενα από τη BICR, RECIST 1.1)	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης	
Αριθμός Ανταποκρίσεων	92/150
ORR% (95% ΔΕ)	61,3% (53,0, 69,2)
Πλήρης Ανταπόκριση, n (%)	25 (16,7%)
Μερική Ανταπόκριση, n (%)	67 (44,7%)
Διάρκεια Ανταπόκρισης*	
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάντα	50/92 (54,3%)
Διάρκεια, μήνες (95% ΔΕ)	20 (13,2, 31,1)
Σταθερή ανταπόκριση στους 6 μήνες % (95% ΔΕ)	83% (75, 91)
Σταθερή ανταπόκριση στους 9 μήνες % (95% ΔΕ)	77% (68, 86)
Σταθερή ανταπόκριση στους 12 μήνες % (95% ΔΕ)	66% (56, 76)
Τα διαστήματα εμπιστοσύνης (ΔΕ) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας την μέθοδο Clopper-Pearson. *Διάρκειες τιμές και εκατοστημόρια βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier	

Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και η διάρκεια της ανταπόκρισης ανά τύπο όγκου στους ενήλικες ασθενείς με θετικούς στη σύντηξη γονιδίων *NTRK* συμπαγείς όγκους, παρουσιάζεται στον Πίνακα 8 παρακάτω.

Πίνακας 8: Αποτελεσματικότητα ανά τύπο όγκου, σε ενήλικες με θετικούς στη σύντηξη γονιδίων *NTRK* συμπαγείς όγκους

Τύπος του όγκου	Ασθενείς (N = 150)	ORR		DOR
		n (%)	95% CI	Εύρος (μήνες)
Σάρκωμα	32	19 (59,4)	(40,6, 76,3)	2,8, 44,6*
Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα	31	20 (64,5)	(45,4, 80,8)	3,7, 58,8*
Σιελογόνοι αδένες (MASC)	26	22 (84,6)	(65,1, 95,6)	2,8, 49,7*
Καρκίνος του μαστού (εκκριτικός)	6	5 (83,3)	(35,9, 99,6)	5,5, 53,4*
Καρκίνος του μαστού (μη εκκριτικός)	2	NE, PR	ΔΕ	4,2
Καρκίνος του μαστού (NOS)	1	NE	ΔΕ	ΔΕ
Καρκίνος θυροειδούς	16	10 (62,5)	(35,4, 84,8)	5,6, 44,2*
Ορθοκολικός καρκίνος	11	3 (27,3)	(6,0, 61,0)	1,9*, 20,0
Νευροενδοκρινείς καρκίνοι	5	2 (40,0)	(5,3, 85,3)	11,1, 31,1
Κεφαλής και τραχήλου	5	3 (60,0)	(14,7, 94,7)	4,0, 32,6*
Καρκίνος του παγκρέατος	4	3 (75,0)	(19,4, 99,4)	7,1, 12,9
Άγνωστος πρωτοπαθής καρκίνος	3	1 (33,3)	(0,8, 90,6)	9,1
Καρκίνος των ωοθηκών	1	Non CR/PD	ΔΕ	ΔΕ
Καρκίνος του ενδομητρίου	1	PR	ΔΕ	38,2
Χολαγγειοκαρκίνωμα	1	PR	ΔΕ	9,3
Γαστρεντερικός καρκίνος (άλλος)	1	CR	ΔΕ	30,4
Νευροβλάστωμα	1	NE	ΔΕ	ΔΕ
Καρκίνος του προστάτη	1	PD	ΔΕ	ΔΕ
Καρκίνος του πέους	1	PD	ΔΕ	ΔΕ
Επινεφριδίων	1	PD	ΔΕ	ΔΕ

*Λογοκρίμενα
ORR: Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, DOR: Διάρκεια της ανταπόκρισης; MASC: εκκριτικό καρκίνωμα ομοιάζον του μαστού; ΔΕ (NA, not applicable): δεν εφαρμόζεται λόγω του μικρού αριθμού ή της έλλειψης ανταπόκρισης. NOS: μη αλλιώς προσδιοριζόμενος. CR: πλήρης ανταπόκριση. PR: μερική ανταπόκριση. PD: προοδευτική νόσος. NE (not estimable) = μη εκτιμώμενη

Λόγω της σπανιότητας των θετικών σε σύντηξη γονιδίων *NTRK* καρκίνων, οι ασθενείς μελετήθηκαν σε πολλαπλούς τύπους όγκων με περιορισμένο αριθμό ασθενών σε ορισμένους τύπους όγκων, προκαλώντας αβεβαιότητα στην εκτίμηση του ORR ανά τύπο όγκου. Το ORR στον συνολικό πληθυσμό μπορεί να μην αντανακλά την αναμενόμενη ανταπόκριση σε συγκεκριμένο τύπο όγκου.

Το ORR σε 78 ασθενείς που είχαν ευρύ μοριακό χαρακτηρισμό πριν τη θεραπεία με Rozlytrek ήταν 53,8% [42,2, 65,2] από αυτούς, το ORR σε 61 ασθενείς που είχαν άλλες γενετικές αλλοιώσεις

επιπλέον της σύντηξης του γονιδίου *NTRK* ήταν 47,5% [34,6, 60,7] και το ORR σε 17 ασθενείς χωρίς άλλες γενετικές αλλοιώσεις ήταν 76,5% [50,1, 93,2].

Ενδοκρανιακή ανταπόκριση

Μια αξιολόγηση από τη BICR κατέληξε σε μια υποομάδα 22 ενηλίκων ασθενών με μεταστάσεις στο ΚΝΣ κατά την έναρξη, συμπεριλαμβανομένων 13 ασθενών με μετρήσιμες βλάβες στο ΚΝΣ. Η ενδοκρανιακή (IC) αποτελεσματικότητα, εκτιμώμενη από τη BICR, σύμφωνα με τα RECIST v1.1 αναφέρθηκε σε 9 από αυτούς τους 13 ασθενείς (3 CR και 6 PR), ως ORR 69,2% (95% CI: 38,6, 90,9) και διάμεση DOR 17,2 μήνες (95% CI: 7,4, NE). Πέντε από αυτούς τους 13 ασθενείς είχαν λάβει ενδοκρανιακή ακτινοθεραπεία στον εγκέφαλο εντός 2 μηνών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Rozlytrek.

Πρωτοπαθής όγκος του ΚΝΣ

Στις τρεις μελέτες, 12 ενήλικες ασθενείς, με πρωτοπαθείς όγκους του ΚΝΣ, υπεβλήθησαν σε θεραπεία με Rozlytrek με τουλάχιστον 12 μήνες παρακολούθησης. Ένας από τους 12 ενήλικες ασθενείς είχε αντικειμενική ανταπόκριση αξιολογημένη βάσει BICR σύμφωνα με τα κριτήρια RANO.

Αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα του Rozlytrek σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω βασίστηκε στην παρέκταση δεδομένων από τρεις, ανοιχτής επισήμανσης, μονού σκέλους κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με συμπαγείς όγκους, που φέρουν σύντηξη στα γονίδια *NTRK* (*ALKA*, *STARTRK-1* και *STARTRK-2*), και σε δεδομένα αποτελεσματικότητας και φαρμακοκινητικής σε παιδιατρικούς ασθενείς ενταγμένους στη *STARTRK-NG*. Η καλύτερη συνολική ανταπόκριση, όπως αξιολογήθηκε από τη BICR σε 5 παιδιατρικούς ασθενείς (όλοι οι ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω των 12 ετών και είχαν πάνω από 6 μήνες παρακολούθησης) 3 ασθενείς είχαν συμπαγείς όγκους και 2 ασθενείς είχαν πρωτοπαθείς όγκους του ΚΝΣ) έδειξε 2 πλήρεις ανταποκρίσεις (επιθηλιοειδές γλοιοβλάστωμα και νεογνικό ινοσάρκωμα) και 3 μερικές ανταποκρίσεις (γλοίωμα υψηλού βαθμού κακοήθειας, νεογνικό ινοσάρκωμα και μεταστατικό μελάνωμα). Οι ανταποκρίσεις σε 4 στους 5 παιδιατρικούς ασθενείς ήταν σε εξέλιξη κατά τη στιγμή της διακοπής συλλογής των δεδομένων (βλ. παράγραφο 4.2).

ROSI-θετικός MMKII

Η αποτελεσματικότητα του Rozlytrek αξιολογήθηκε σε μια συγκεντρωτική υποομάδα ενηλίκων ασθενών με *ROSI*-θετικό μεταστατικό MMKII οι οποίοι λάμβαναν Rozlytrek των 600 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως και εγγράφηκαν σε μία από τις τρεις πολυκεντρικές μονού σκέλους, ανοιχτής επισήμανσης κλινικές δοκιμές (*ALKA*, *STARTRK-1* και *STARTRK-2*). Για να συμπεριληφθούν στην συγκεντρωτική υποομάδα, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ιστολογικά επιβεβαιωμένο, υποτροπιάζων ή μεταστατικό, *ROSI*-θετικό MMKII, κατάσταση λειτουργικής ικανότητας ECOG ≤ 2 , μετρήσιμη νόσο βάσει RECIST v1.1, ≥ 6 μήνες παρακολούθησης, και καμία προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα *ROSI*. Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για βλάβες του ΚΝΣ κατά την έναρξη της μελέτης.

Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η DOR, όπως αξιολογήθηκαν από τη BICR, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν την PFS, την OS, και σε ασθενείς που παρουσίασαν μεταστάσεις στο ΚΝΣ κατά την έναρξη το IC-ORR και την IC-DOR (επίσης αξιολογούμενα από τη BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST v1.1).

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 161 ασθενείς με *ROSI*-θετικό MMKII. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν: 35,4% άνδρες, μέσης ηλικίας 54 ετών (εύρος 20 ετών έως 86 ετών), 24,2% και 4,3% ήταν ηλικίας άνω των 65 ετών και 75 ετών, αντίστοιχα, 44,1% λευκοί Καυκάσιοι, 45,3% Ασιάτες, 4,3% Μαύροι, 2,6% Ισπανοί ή Λατίνοι και 62,7% που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές. Η κατάσταση λειτουργικής ικανότητας βάσει ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) κατά την έναρξη ήταν 0 (41%), 1 (49,1%) ή 2 (9,9%). Οι περισσότεροι ασθενείς (98,1%) είχαν μεταστατική νόσο [με τις πιο συχνές θέσεις να είναι οι λεμφαδένες (69,6%), οι πνεύμονες (50,3%) και ο εγκέφαλος (32,9%)], 1,9% των ασθενών είχαν τοπικά προχωρημένη νόσο και 37,3% των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγούμενες συστηματικές θεραπείες για μεταστατική νόσο. Η *ROSI* θετικότητα προσδιορίστηκε μέσω NGS στο 83% των ασθενών, μέσω FISH στο 9% των

ασθενών, και μέσω RT-PCR στο 8% των ασθενών. Η συνολική διάμεση διάρκεια παρακολούθησης από τη λήψη της πρώτης δόσης ήταν 15,8 μήνες.

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από ασθενείς με ROS1-θετικό ΜΜΚΠ συνοψίζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Συνολική αποτελεσματικότητα εκτιμώμενη από τη BICR σε ασθενείς με ROS1-θετικό MMKΠ

Καταληκτικό Σημείο Αποτελεσματικότητας	Rozlytrek N= 161
Κύρια καταληκτικά σημεία (εκτιμώμενα από τη BICR, RECIST 1.1)	
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης	
Αριθμός Ανταποκρίσεων	108/161
ORR% (95% ΔΕ)	67,1% (59,25, 74,27)
Πλήρης Ανταπόκριση, n (%)	14 (8,7%)
Μερική Ανταπόκριση, n (%)	94 (58,4%)
Διάρκεια Ανταπόκρισης*	
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάντα	48/108 (44,4%)
Εύρος (μήνες)	1,8**, 42,3**
Σταθερή ανταπόκριση στους 6 μήνες % (95% ΔΕ)	83% (76, 90)
Σταθερή ανταπόκριση στους 9 μήνες % (95% ΔΕ)	75% (67, 84)
Σταθερή ανταπόκριση στους 12 μήνες % (95% ΔΕ)	63% (53, 73)
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (εκτιμώμενα από BICR, RECIST 1.1)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάντα	82/161 (50,9%)
PFS στους 6 μήνες % (95% CI)	77% (70, 84)
PFS στους 9 μήνες % (95% CI)	66% (58, 74)
PFS στους 12 μήνες % (95% CI)	55% (47, 64)
Συνολική Επιβίωση *	
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάντα	38/161 (23,6%)
OS στους 6 μήνες % (95% CI)	91% (87, 96)
OS στους 9 μήνες % (95% CI)	86% (81, 92)
OS στους 12 μήνες % (95% CI)	81% (74, 87)
NE (not estimable) = μη εκτιμώμενη. Τα Διαστήματα Εμπιστοσύνης (ΔΕ) υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Clopper-Pearson. *Ποσοστά ελεύθερα συμβάντων βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier **Λογοκρμμένα	

Στους αξιολογήσιμους ως προς την αποτελεσματικότητα ασθενείς με ROS1 θετικό MMKΠ με ≥ 12 μήνες παρακολούθησης (N = 94), το ORR ήταν 73,4% (95% CI: 63,3, 82), η διάμεση DoR ήταν 16,5 μήνες (95% CI: 14,6, 28,6) και η διάμεση PFS ήταν 16,8 μήνες, (95% CI: 12, 21,4).

Ενδοκρανιακή ανταπόκριση

Μια αξιολόγηση από τη BICR εντόπισε μια υποομάδα 46 *ROS1*-θετικών ασθενών με ΜΜΚΠ με μεταστάσεις στο ΚΝΣ κατά την έναρξη, συμπεριλαμβανομένων 24 ασθενών με μετρήσιμες βλάβες στο ΚΝΣ. Η ενδοκρανιακή ανταπόκριση, όπως εκτιμήθηκε από τη BICR, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1, αναφέρθηκε σε 19 από αυτούς τους 24 ασθενείς (3 CR και 16 PR) ως ORR 79,2% (95% CI 57,8, 92,9). Το ποσοστό των ασθενών (95% CI) με DOR ≥ 6 μήνες, ≥ 9 μήνες και ≥ 12 μήνες ήταν 76% (56, 97), 62% (38, 86), και 55% (29, 80), αντίστοιχα (εκτιμήσεις Kaplan-Meier). Εννιά από αυτούς τους 24 ασθενείς είχαν λάβει ενδοκρανιακή ακτινοθεραπεία στον εγκέφαλο εντός 2 μηνών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Rozlytrek.

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τις νέες πληροφορίες σχετικά με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν τουλάχιστον κάθε χρόνο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών θα επικαιροποιείται, όπως κρίνεται απαραίτητο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rozlytrek σε μια ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία θετικών στη σύντηξη γονιδίων *NTRK* τοπικά προχωρημένων ή μεταστατικών συμπαγών όγκων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για το entrectinib και τον κύριο ενεργό του μεταβολίτη (M5), έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με θετικούς για σύντηξη γονιδίων *NTRK* συμπαγείς όγκους και *ROS1*-θετικό ΜΜΚΠ και σε υγιή άτομα. Η φαρμακοκινητική του entrectinib και του M5 είναι γραμμική και δεν εξαρτάται από τη δόση ή από το χρόνο. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται εντός μιας εβδομάδας για το entrectinib και εντός δύο εβδομάδων για το M5, με ημερήσια χορήγηση του Rozlytrek.

Το entrectinib είναι ένα ασθενές υπόστρωμα της P-gp με βάση τα *in vitro* δεδομένα. Η ακριβής *in vivo* συνεισφορά της P-gp είναι άγνωστη. Το M5 είναι ένα υπόστρωμα της P-gp. Το entrectinib δεν είναι υπόστρωμα της BCRP αλλά το M5 είναι υπόστρωμα της BCRP. Το entrectinib και το M5 δεν είναι υποστρώματα των OATP1B1 ή OATP1B3.

Απορρόφηση

Μετά από μία εφάπαξ, από του στόματος χορήγηση 600 mg Rozlytrek σε ασθενείς με θετικό στη σύντηξη γονιδίων *NTRK* και *ROS1*-θετικό ΜΜΚΠ, υπό συνθήκες σίτισης, το entrectinib απορροφήθηκε ταχέως φθάνοντας το χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (T_{max}) μετά από περίπου 4 έως 6 ώρες. Βάσει πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης, η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε εντός 5 ημερών για το entrectinib με δοσολογία 600 mg άπαξ ημερησίως.

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα του entrectinib.

Κατανομή

Το entrectinib και ο κύριος δραστικός μεταβολίτης του M5 δεσμεύονται ισχυρά στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ανεξάρτητα από τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου. Στο ανθρώπινο πλάσμα, το entrectinib και το M5 είχαν παρόμοια πρόσδεση σε πρωτεΐνες με > 99% δεσμευμένο σε κλινικά σημαντική συγκέντρωση.

Κατόπιν μιας εφάπαξ από του στόματος δόσης entrectinib, ο γεωμετρικός μέσος όγκος κατανομής (V_z/F) ήταν 600 L, που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή του φαρμάκου. Το entrectinib έδειξε

σταθερή κατάσταση αναλογίας συγκέντρωσης εγκεφάλου προς πλάσμα 0,4 έως 2,2 σε πολλαπλά ζωϊκά είδη (μύς, επίμυς και σκύλους) σε κλινικά σημαντικές συστηματικές εκθέσεις.

Βιομετασχηματισμός

Το entrectinib μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 (~ 76%). Οι μικρές συνεισφορές από διάφορα άλλα CYPs και UGT1A4 εκτιμήθηκαν σε ποσοστό <25% συνολικά. Ο ενεργός μεταβολίτης M5 (που σχηματίζεται από το CYP3A4) και το άμεσο συζυγές του N-γλυκουρονιδίου, το M11 (που σχηματίζεται από το UGT1A4) είναι οι δύο κύριοι κυκλοφορούντες μεταβολίτες που εντοπίστηκαν.

Αποβολή

Το μοντέλο πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (PK) υπολόγισε πως η διάμεση συσσώρευση σε σταθερή κατάσταση, κατόπιν χορήγησης 600 mg entrectinib άπαξ ημερησίως ήταν 1,89 (\pm 0,381) και 2,01 (\pm 0,437%) για το M5. Κατόπιν χορήγησης μίας εφάπαξ, από του στόματος δόσης [¹⁴C]-επισημασμένου entrectinib, 83% της ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα (36% της δόσης ως αμετάβλητο entrectinib και 22% ως M5) με ελάχιστη απέκκριση στα ούρα (3%).

Το entrectinib και το M5 αντιπροσωπεύουν περίπου το 73% της ραδιενέργειας στη συστηματική κυκλοφορία στη C_{max} και περίπου το ήμισυ της συνολικής ραδιενέργειας της AUC_{inf}.

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική (PK) ανάλυση υπολόγισε πως η εμφανής κάθαρση CL/F ήταν 19,6 L/h και 52,4 L/h για το entrectinib και το M5 αντίστοιχα. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής της αποβολής του entrectinib και του M5 εκτιμήθηκαν πως είναι 20 ώρες και 40 ώρες αντίστοιχα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Το entrectinib έχει γραμμική φαρμακοκινητική σε εύρος δόσης από 100 mg έως 600 mg.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεδομένα που αποκτήθηκαν από πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές αναλύσεις δείχνουν ότι σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, μια δόση Rozlytrek 400 mg άπαξ ημερησίως για BSA εύρους 1,11-1,50 m² και μια δόση Rozlytrek 600 mg άπαξ ημερησίως για BSA εύρους \geq 1,51 m² έχει ως αποτέλεσμα παρόμοια συστηματική έκθεση με αυτή που επιτυγχάνεται σε ενήλικες που λαμβάνουν 600 mg Rozlytrek, άπαξ ημερησίως.

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην έκθεση του entrectinib σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και νεότερους ενήλικες, βάσει φαρμακοκινητικής ανάλυσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Αμελητέες ποσότητες entrectinib και του ενεργού μεταβολίτη M5 απεκκρίνονται αμετάβλητα στα ούρα (~ 3% της δόσης) υποδεικνύοντας ότι η νεφρική κάθαρση παίζει ελάχιστο ρόλο στην αποβολή του entrectinib. Βάσει πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών αναλύσεων, η φαρμακοκινητική του entrectinib δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία. Η επίδραση της βαριάς νεφρικής δυσλειτουργίας στην φαρμακοκινητική του entrectinib είναι άγνωστη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του entrectinib μελετήθηκε σε άτομα με ήπια (Child-Pugh A), μέτρια (Child-Pugh B) και σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία, σε σχέση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης 100 mg entrectinib, η συνδυασμένη AUC_{last} του entrectinib και του M5 δεν έδειξε σημαντική αλλαγή στις ομάδες με ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με την ομάδα με φυσιολογική λειτουργία. Η μέση γεωμετρική

αναλογία AUC_{last} (90% CI) ήταν 1,30 (0,889, 1,89) για τις ομάδες με ήπια, 1,24 (0,886, 1,73) με μέτρια και 1,39 (0,988, 1,95) με βαριά ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με την ομάδα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Για το μη δεσμευμένο entrectinib και M5, η μέση γεωμετρική αναλογία $AUC_{last (fu)}$ (90% CI) ήταν 1,91 (1,21, 3,02) για τις ομάδες με ήπια, 1,57 (1,06, 2,31) με μέτρια και 2,34 (1,57, 3,48) με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με την ομάδα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Αν και η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στις μη δεσμευμένες παραμέτρους φαρμακοκινητικής γενικά ακολουθούσε παρόμοια κατεύθυνση με τις ολικές παραμέτρους φαρμακοκινητικής, λόγω της υψηλής μη ειδικής δέσμευσης στο ρυθμιστικό διάλυμα και της υψηλής μεταβλητότητας, τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε επίσης ότι η μεταβλητότητα της συστηματικής έκθεσης ήταν υψηλή και οι παρατηρούμενες εκθέσεις αλληλεπικαλύπτονταν σε όλες τις ομάδες της μελέτης (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιδράσεις της ηλικίας, του σωματικού βάρους, της φυλής και του φύλου

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του entrectinib με βάση την ηλικία (4 έως 86 έτη), το φύλο, τη φυλή (Ασιάτες, Μαύροι και Λευκοί) και το σωματικό βάρος (32 kg έως 130 kg).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης για να προσδιορισθεί η πιθανότητα καρκινογένεσης από το entrectinib.

Γονοτοξικότητα

Το entrectinib δεν ήταν μεταλλαξιγόνο *in vitro* στο βακτηριακό έλεγχο αντίστροφης μετάλλαξης (δοκιμασία κατά Ames), αλλά εμφάνισε το ενδεχόμενο ανώμαλου διαχωρισμού χρωμοσωμάτων (πρόκληση ανευπλοειδισμού) σε καλλιέργειες ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος. Το entrectinib δεν ήταν κλαστογόνο ή ανευπλοειδογόνο στην *in vivo* τεχνική ανάλυσης μικροκυρήνων σε επίμυες και δεν προκάλεσε βλάβη στο DNA σε τεχνική ανάλυσης Comet (Comet assay) σε επίμυες.

Διαταραχή της γονιμότητας

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε ζώα για να αξιολογηθεί η επίδραση του entrectinib. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις του entrectinib στα αρσενικά και θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα στις τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες και σκύλους σε εκθέσεις κατά προσέγγιση 2,4-φορές και 0,6-φορές, αντίστοιχα, της ανθρώπινης έκθεσης κατά AUC στη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε επίμυες, παρατηρήθηκε μητρική τοξικότητα (μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους και κατανάλωση τροφής) και εμβρυϊκές δυσπλασίες (συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών των κοιλιακών τοιχωμάτων και δυσπλασιών των σπονδύλων και των πλευρών) σε δόση entrectinib 200 mg/kg/ημέρα, η οποία αντιπροσωπεύει περίπου 2 φορές την ανθρώπινη έκθεση κατά AUC στη συνιστώμενη δόση. Δοσο-εξαρτώμενη μείωση του εμβρυϊκού σωματικού βάρους (χαμηλή, μεσαία και υψηλή δόση) και μειωμένη οστεοποίηση του σκελετού (χαμηλή και υψηλή δόση) παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις ισοδύναμες με <2 φορές την ανθρώπινη έκθεση κατά AUC στη συνιστώμενη δόση.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης

Σχετικές με το entrectinib τοξικότητες, σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε ενήλικες επίμυες και σκύλους, καθώς και σε νεαρούς επίμυες, παρατηρήθηκαν στο ΚΝΣ (σπασμοί, μη φυσιολογικό βάδισμα, τρόμος), σε $\geq 0,2$ φορές της ανθρώπινης έκθεσης, κατά C_{max} στη συνιστώμενη δόση, στο δέρμα (εφελκίδες/έλκη), και μειωμένες παράμετροι των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) σε $\geq 0,1$ φορές

της ανθρώπινης έκθεσης κατά AUC στη συνιστώμενη δόση. Σε ενήλικες επίμυες και σκύλους παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο ήπαρ (αυξημένη ALT και ηπατοκυτταρική νέκρωση) σε $\geq 0,6$ φορές της ανθρώπινης έκθεσης, κατά AUC στη συνιστώμενη δόση. Σε σκύλους παρατηρήθηκε επίσης διάρροια σε $\geq 0,1$ φορές της ανθρώπινης έκθεσης κατά AUC στη συνιστώμενη δόση και παρατάσεις του διαστήματος QT/QTc σε $\geq 0,1$ φορές της ανθρώπινης έκθεσης κατά C_{max} στη συνιστώμενη δόση.

Μελέτη τοξικολογίας σε νεαρούς επίμυες

Σε μια μελέτη τοξικότητας 13 εβδομάδων σε νεαρούς επίμυες χορηγήθηκε ημερήσια δόση στα ζώα, από την ημέρα 7 έως την ημέρα 97 μετά τη γέννηση (περίοδος περίπου ισοδύναμη με την περίοδο από νεογνό έως την ενηλικίωση στους ανθρώπους). Επιπροσθέτως των επιδράσεων στο ΚΝΣ, τη βλεφαρόπτωση και των επιδράσεων στο δέρμα, μειωμένες παράμετροι RBC και επιδράσεις στην ανάπτυξη παρατηρήθηκαν κατά τις φάσεις δοσολόγησης και ανάρρωσης, που συμπεριλάμβαναν τη μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους και τη καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση (σε ≥ 4 mg/kg/ημέρα, κατά προσέγγιση 0,1 φορές της ανθρώπινης έκθεσης κατά AUC στη συνιστώμενη δόση). Παρατηρήθηκαν ελλείματα σε νευρο-συμπεριφορικές αξιολογήσεις συμπεριλαμβανομένης της σειράς δοκιμασιών παρατήρησης λειτουργικών διαταραχών (μειωμένη έκταση του ποδιού κατά την πρόσκρουση, μειωμένη δύναμη της λαβής στο πρόσθιο και οπίσθιο άκρο που φάνηκε να εμφανίζεται σε μεταγενέστερη ηλικία) και της μάθησης και της μνήμης (σε ≥ 8 mg/kg/ημέρα, κατά προσέγγιση 0,2 φορές της ανθρώπινης έκθεσης κατά AUC στη συνιστώμενη δόση) και μειωμένο μήκος μηριαίου οστού (σε ≥ 16 mg/kg/ημέρα, κατά προσέγγιση 0,3 φορές της ανθρώπινης έκθεσης κατά AUC στη συνιστώμενη δόση).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Τρυγικό οξύ
Λακτόζη
Υπρομελλόζη
Κροσποβιδόνη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Μαγνήσιο στεατικό

Περίβλημα καψακίων

Υπρομελλόζη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172 – 100 mg σκληρό καψάκιο)
Sunset yellow FCF (E110 – 200 mg σκληρό καψάκιο)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Indigo carmine λάκκα αλουμινίου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία και κρατήστε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Rozlytrek 100 mg σκληρά καψάκια

Φιάλες HDPE που περιέχουν 30 σκληρά καψάκια, σφραγισμένες με πώμα ασφαλείας για παιδιά και αφυγραντική γέλη πυριτίου ενσωματωμένη στο καπάκι.

Rozlytrek 200 mg σκληρά καψάκια

Φιάλες HDPE που περιέχουν 90 σκληρά καψάκια, σφραγισμένες με πώμα ασφαλείας για παιδιά και αφυγραντική γέλη πυριτίου ενσωματωμένη στο καπάκι.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1460/001
EU/1/20/1460/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31 Ιουλίου 2020
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 30 Μαΐου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

7 Ιουλίου 2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.